



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 39/42, 31/70, 39/395 // (A61K 39/42, 38:21) (A61K 39/42, 31:70)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/04814</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Februar 1999 (04.02.99)</p>		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04627</p><p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juli 1998 (23.07.98)</p><p>(30) Prioritätsdaten: 97112715.4 24. Juli 1997 (24.07.97) EP</p><p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p><p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUMANN, Matthias [DE/DE]; Karl-Ludwig-Strasse 9, D-68165 Mannheim (DE). BECK, Walter [DE/DE]; Andreas-Hofer-Strasse 46, D-68259 Mannheim (DE). MARSCHNER, Jens-Peter [DE/DE]; Martin-Luther-Strasse 20, D-64546 Mörfelden-Walldorf (DE). NAOUMOV, Nikolai, V. [BG/GB]; 78 Lavenham Road, London WC1E 6HX (GB).</p><p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p></td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p><p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p></td></tr></table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04627</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juli 1998 (23.07.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 97112715.4 24. Juli 1997 (24.07.97) EP</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUMANN, Matthias [DE/DE]; Karl-Ludwig-Strasse 9, D-68165 Mannheim (DE). BECK, Walter [DE/DE]; Andreas-Hofer-Strasse 46, D-68259 Mannheim (DE). MARSCHNER, Jens-Peter [DE/DE]; Martin-Luther-Strasse 20, D-64546 Mörfelden-Walldorf (DE). NAOUMOV, Nikolai, V. [BG/GB]; 78 Lavenham Road, London WC1E 6HX (GB).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04627</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juli 1998 (23.07.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 97112715.4 24. Juli 1997 (24.07.97) EP</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUMANN, Matthias [DE/DE]; Karl-Ludwig-Strasse 9, D-68165 Mannheim (DE). BECK, Walter [DE/DE]; Andreas-Hofer-Strasse 46, D-68259 Mannheim (DE). MARSCHNER, Jens-Peter [DE/DE]; Martin-Luther-Strasse 20, D-64546 Mörfelden-Walldorf (DE). NAOUMOV, Nikolai, V. [BG/GB]; 78 Lavenham Road, London WC1E 6HX (GB).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: COMBINED PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES FOR TREATING CHRONIC HEPATITIS B</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE KOMBINATIONSPRÄPARATE ENTHALTEND HUMANE MONOKLONALE ANTIKÖRPER ZUR BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN HEPATITIS B</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to combined pharmaceutical preparations with synergistic effect containing human monoclonal antibodies for treating chronic hepatitis B, as well as a substance having a virostatic action. These preparations can come in separate packing or in a common packing. They are used in particular for treating chronic hepatitis B. The combined administration of the human monoclonal antibody enhances the virostatic action of the individual preparations.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Kombinationspräparate mit synergistischer Wirkung enthaltend humane monoklonale Antikörper zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und eine virostatisch wirksame Substanz. Die Präparate können in getrennten Verpackungseinheiten oder auch in einer gemeinsamen Verpackungseinheit vorliegen. Die Präparate eignen sich insbesondere zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. Die kombinierte Verabreichung des humanen monoklonalen Antikörpers verstärkt den virostatischen Effekt der Einzelpräparate.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5 Pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend humane monoklonale Antikörper zur Behandlung der chronischen Hepatitis B

- Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend humane monoklonale Antikörper zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und ein virostatisch wirksames Mittel. Die Kombinationspräparate werden insbesondere zur Verstärkung des virostatischen Effektes von Wirkstoffen mit antiviraler Wirkung eingesetzt.
- Das Hepatitis B Virus (HBV) verursacht in Europa und USA etwa 5 - 10 % der Fälle mit chronischer Lebererkrankung und Lebercirrhose, die in vielen Fällen zu einer Lebertransplantation führen. In asiatischen und afrikanischen Ländern ist das HBV mehr verbreitet und eine der Hauptursachen für tödliche Lebererkrankungen und hepatozellulärem Carcinom (HCC). Durch den Einsatz von Interferon ($\text{IFN}\alpha$) wurden deutliche Fortschritte in der Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB) erzielt. $\text{IFN}\alpha$ inhibiert die virale Replikation und moduliert das Immunsystem. Jedoch ist die Behandlung nur bei etwa 30 - 40 % der Patienten erfolgreich. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß dieser Wert nur geringfügig über dem Wert von 20 - 25 % der Patienten liegt, bei denen eine spontane Serokonversion ohne die Verabreichung von Medikamenten zu beobachten ist. Oft treten auch Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptome, Knochenmarkdepression) auf, die den Einsatz von $\text{IFN}\alpha$ beschränken. Die Gründe für den relativ hohen Anteil von 60 - 70 % der Patienten, die auf die $\text{IFN}\alpha$ -Therapie nicht ansprechen (sog. „Non-Responder“) sind unbekannt. In der Regel werden als „Non-Responder“ solche Patienten definiert, die mit $\text{IFN}\alpha$ für eine Dauer von mindestens vier Wochen mit einer kumulativen Dosis von mindestens 240 MU behandelt

wurden, ohne daß hierbei ein therapeutischer Behandlungserfolg zu verzeichnen war, der durch einen Verlust an HBV-DNA und HBeAg erkennbar ist.

Eine zweite therapeutische Möglichkeit besteht in der Verabreichung von Nukleosid-
5 Analoga mit antiviraler Wirkung (z.B. Lamivudin, Famciclovir, ARA-MP [=Vidarabin-
monophosphat]). Diese Nukleosid-Analoga werden in die virale DNA oder RNA
eingebaut und führen durch Kettenabbruch oder Blockade von Bindungsstellen auf den
DNA- oder RNA-Strängen zum Abbruch der viralen Nukleinsäure-Synthese. Über die
Hemmung der Virusreplikation kommt es dann sekundär zur Reduktion der
10 entzündlichen Aktivität in der Leber.

Zur Behandlung der CHB wurden in der Literatur auch der therapeutische Einsatz von
monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern beschrieben (Lever et al., Lancet, 1990,
335: 1529). Ferner ist auch der Einsatz eines humanen monoklonalen Antikörpers mit
15 der Bezeichnung OST-577 (Oestberg L, Pursch E, Hybridoma 1983; 2(4): 361-367)
bekannt. Weitere Ansätze bei der Therapie sind Thymosin und Interleukin 12 (IL 12).

Bisher war jedoch keine der bekannten Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der
chronischen Hepatitis B allein in der Lage, eine zufriedenstellende oder wirksame
20 Heilung der Patienten herbeizuführen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Behandlung der CHB und die
Inhibierung der Virusreplikation dadurch wesentlich verbessert werden kann, indem eine
Kombination von humanen monoklonalen Antikörpern, die gegen das
25 Oberflächenantigen des HBV gerichtet sind, mit antiviralen bzw. virostatisch wirksamen
Substanzen verabreicht wird. Insbesondere führt die kombinierte Gabe von humanen
monoklonalen Antikörpern zu einer deutlichen Verstärkung der antiviralen Wirkung der
Virostatica. Im Falle der IFN α -Therapie konnte die Anzahl der Patienten, die auf die
IFN α -Gabe nicht ansprechen („Non-Responser“) deutlich erniedrigt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen als humane monoklonale Antikörper insbesondere die Antikörper der IgG₁-Unterklasse in Frage, die die a-Determinante des Hepatitis B Virus Oberflächenantigens (HBsAg) erkennen. Derartige Antikörper sind beispielsweise OST-577 oder Tuvirumab (CAS Registry No. 138660-97-6). Diese

5 Antikörper können erhalten werden durch Zellfusion ausgehend von einer „Trioma“-Zelllinie (SP2 Maus Myeloma Zellen x humane periphere Blutlymphozyten (PBL) eines nicht-immunisierten Donors x PBL eines Hepatitis B vakzinieren Donors). Tuvirumab bindet Virionen und Filamente, die als freie Partikel im Blut zirkulieren und an der Oberfläche von Zellen präsentiert werden.

10

Virostatisch wirksame Mittel (Virostatica) oder antivirale Substanzen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind IFN α oder Nukleosid-Analoga. Als Nukleosid-Analoga kommen solche Derivate von Nukleosiden oder Nukleotiden in Frage, die die Replikation der viralen DNA oder RNA inhibieren. Derartige Nukleosid-Analoga sind

15 beispielsweise Lamivudin (3TC, (-)-3'-Thiacytidin), Ganciclovir, Famciclovir, Adenin-arabinosid-monophosphat (ARA-MP), Zidovudin, Didesoxyinosin, Dideoxycytidin, Ribavirin oder Fialuridin.

Durch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate werden die Wirkungen der Einzelpräparate bei der Behandlung der CHB auf synergistische Weise verstärkt.

20 Insbesondere wird die Entstehung von resistenten HBV reduziert. Ferner wird der virostatistische Effekt der Einzelpräparate deutlich verstärkt. Im Falle der Nukleosid-Analoga ist es überraschenderweise möglich, die Dauer der Behandlung deutlich zu verkürzen, wodurch auf die Langzeittherapie mit den bekannten Nebenwirkungsprofilen

25 weitgehend verzichtet werden kann.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen unter dem Begriff "Kombinationspräparate" nicht nur solche Arzneimittelpackungen verstanden werden, bei denen das Präparat enthaltend den humanen monoklonalen Antikörper zur Behandlung der CHB und das

30 virostatisch wirksame Mittel in einer verkaufsfertigen Verpackungseinheit nebeneinander konfektioniert vorliegen (sogenannte Kombinationspackung), sondern auch solche

Arzneimittelpackungen, die entweder eine therapeutisch wirksame Menge des Antikörper-Präparates oder eine geeignete Menge des virostatisch wirksamen Mittels in Form der jeweiligen Einzelpräparate enthalten, wobei die Einzelpräparate hinsichtlich der Menge der Inhaltsstoffe derart konfektioniert sind, daß sie im Sinne der Erfindung für die kombinierte Gabe mit dem jeweils anderen Präparat verabreicht werden können. In diesen Fällen werden den Präparaten in der Regel von den Pharma-Herstellern oder den Arzneimittel-Importeuren ein in vielen Ländern gesetzlich vorgeschriebener Beipackzettel für Arzneimittel beigelegt, in dem Anweisungen oder Informationen über die kombinierte Gabe der Einzelpräparate enthalten sind.

Die Dosis des Antikörpers beträgt 10 - 200 mg, vorzugsweise bis zu 100 mg je Einzeldarreichungsform. Bevorzugt im Falle von Tuviromab kommen Präparate mit einem Wirkstoffgehalt von 20 mg, 40 mg oder 80 mg in Frage. Die Dosierung der virostatisch wirksamen Mitteln richtet sich nach den für diese Wirkstoffe empfohlenen Dosierungen.

Die Behandlung mit dem Kombinationspräparat erfolgt täglich, bevorzugt ein- bis fünfmal wöchentlich, wobei die Präparate gleichzeitig oder zeitlich nacheinander verabreicht werden können. Die Festlegung der individuellen Dosis erfolgt derart, daß folgende Zielkriterien erreicht bzw. erfaßt werden: a) Neutralisieren des HBsAg durch die Verabreichung der erforderlichen Menge des monoklonalen Antikörpers und b) Erreichen der HBV-Negativität durch die antiviralen Substanzen. Hinsichtlich des Zielkriteriums a) kann zunächst eine individualisierte Dosierungsform angestrebt werden, da die Ausgangslage, d.h. der sogenannte „viral load“ für die Patienten sehr unterschiedlich sein kann. Zur Erreichung der HBV-Negativität nach b) werden gegebenenfalls in einer ersten Behandlungsphase zunächst die zugelassenen und akzeptierten Dosisbereiche der antiviralen Substanzen verabreicht, während in der Hauptbehandlungsphase eine Dosisanpassung an den durch die Kombination reduzierten Bedarf der antiviralen Substanz durchgeführt wird.

Bei der Anwendung der Kombinationspräparate ist es möglich, die Präparate in einer sogenannten fixen Kombination, d.h. in einer einzigen pharmazeutischen Formulierung zu verabreichen, in der beide Wirkstoffe enthalten sind. Dies können z.B. Injektionslösungen, Infusionslösungen oder Lyophilisate sein, die beispielsweise in Ampullen abgefüllt sind. Die fixe Kombination der beiden Wirkstoffe in Form eines Lyophilisates hat den Vorteil der einfachen und sicheren Handhabung. Das Lyophilisat wird in der Ampulle durch Zugabe pharmazeutisch üblicher Injektionsmedien gelöst und intravenös appliziert.

Es ist auch möglich, das Präparat enthaltend den humanen monoklonalen Antikörper und die virostatisch wirksamen Mittel in Form von getrennten pharmazeutischen Formulierungen zur Verfügung zu stellen. In der Regel erfolgt dies in Form einer einzigen Verpackungseinheit, die zwei Behältnisse umfaßt, wobei das erste Behältnis eine das Antikörper-Präparat enthaltende Darreichungsform (Lyophilisat, Injektions- oder Infusionslösung) ist, und das zweite Behältnis eine geeignete Darreichungsform für die virostatisch wirksamen Mittel darstellt. Die Verpackungseinheiten können auch mehrere Einzeldosierungspräparate des Antikörper-Präparates oder des virostatisch wirksamen Mittels enthalten, so daß beispielsweise eine Verpackungseinheit die für einen bestimmten Zeitraum (z.B. für die wöchentliche Dosierung) erforderliche Anzahl von Einzeldarreichungsformen beinhaltet.

Diese freie Kombination, die in einer einzigen Verpackungseinheit (Arzneimittelpackung) zur Verfügung gestellt werden kann, hat den Vorteil, daß jedem zu behandelnden Patienten eine bestimmte individuelle Menge des Antikörper-Präparates und des virostatisch wirksamen Mittels zugeordnet werden kann. Derartige Kombinationspräparate bieten außerdem den Vorteil der größeren Sicherheit für den Therapieerfolg, da jeweils die optimal abgestimmte Menge der Einzelpräparate festgelegt ist, und eine Verwechslung mit sonst im Handel erhältlichen Einzelpräparaten, die in unterschiedlichen Dosierungen angeboten werden, weitgehend ausgeschlossen werden kann. Zudem ist zu berücksichtigen, daß in verschiedenen Ländern oft Arzneimittelpräparate mit unterschiedlichen Dosierungen aufgrund der nationalen Erfordernisse im Handel sind,

und somit eine erhöhte Verwechslungsgefahr mit variierenden Mengenverhältnisse der Einzelwirkstoffe besteht. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate minimieren ferner das Risiko einer versehentlich zu hohen Dosierung der Einzelpräparate, falls eine Reduzierung des virostatisch wirksamen Mittels in Kombination mit dem Antikörper angezeigt ist. Durch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate wird eine sichere Therapie und einfache Handhabung durch das behandelnde Personal oder im Rahmen der durch den Patienten vorgenommenen Selbstmedikation sichergestellt. Es ist ferner möglich, einen Wirkstoff als Injektionslösung und den anderen Wirkstoff als Darreichungsform zur oralen Verabreichung zur Verfügung zu stellen.

10

Für den Fall, daß der Antikörper als Lyophilisat zur Verfügung gestellt wird, enthalten die Arzneimittelpackungen (Kombinationspackungen) die entsprechende Menge des Präparates in Glasampullen. Das virostatisch wirksame Mittel kann in fester Form (Tablette, Pulver, Granulat, Lyophilisat, etc.) oder auch in flüssiger Form in einem getrennten Behältnis vorliegen. Ferner enthält die Kombinationspackung vorzugsweise eine Rekonstitutionslösung, um entweder das Wirkstofflyophilisat allein oder auch zusammen mit dem virostatisch wirksamen Mittel aufzulösen. Liegt das virostatisch wirksamen Mittel als gebrauchsfertige Lösung vor, kann die Lösung zusammen mit der Antikörper-Lösung gemischt werden, falls die gemeinsame Applikation von Antikörper und dem virostatisch wirksamen Mittel erfolgen soll.

20

Kombinationspräparate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verpackungseinheiten, die auf eine optimale wöchentlich zu verabreichende Menge des Antikörper-Präparates und des virostatisch wirksamen Mittel abgestellt sind. Vorteilhaft werden wöchentlich 10 - 700 mg des Antikörper-Präparates verabreicht. Diese Gesamtdosis kann in mehreren Teildosierungen für die tägliche Gabe (d.h. 7 mal pro Woche) oder für die Verabreichung von 1 - 6 Teilmengen pro Woche aufgeteilt sein. Die wöchentlich zu verabreichende Menge des Virostatikums kann gegebenenfalls in einer der wöchentlichen Gesamtdosis entsprechenden Menge oder auch in mehreren Teilmengen für eine mehrmalige Gabe pro Woche zusammen mit dem Antikörper-Präparat aufgeteilt sein.

25

30

Eine weitere Möglichkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung besteht darin, jeweils einzelne Darreichungsformen des Antikörper-Präparates oder des virostatisch wirksamen Mittels als unabhängige Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, wobei die
5 Einzelpräparate derart konfektioniert sind, daß sie die erforderlichen Menge der Einzelsubstanzen für die erfindungsgemäße Kombination enthalten. In der Regel enthalten die Arzneimittelpackungen die vorgeschriebenen Beipackzettel, in denen ein entsprechender Hinweis für die kombinierte Gabe des Antikörpers bzw. des virostatisch wirksamen Mittels in der erforderlichen Menge enthalten ist. Ein entsprechender Hinweis
10 kann auch als Verpackungsaufdruck auf der Arzneimittelpackung (Sekundärpackmittel) oder dem Primärpackmittel (Ampulle, Blisterstreifen, etc.) enthalten sein.

Die Herstellung der pharmazeutischen Darreichungsformen erfolgt nach üblichen, in der galenischen Technik bekannten Verfahren mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen.

15 Bei der Durchführung der Kombinationstherapie mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat kann auf sehr einfache Art und Weise über die wöchentliche maximale Dosierung entschieden werden, indem die bekannten diagnostischen Parameter zum Nachweis der HBV-Infektion bestimmt werden.

20

Beispiel 1

Patienten werden mit einer wöchentlichen Dosis von Tuvirumab und einer wöchentlichen Dosis von IFN α behandelt. Die beiden Präparate werden jeweils um 24 Stunden versetzt
25 verabreicht. Durch Bestimmung geeigneter diagnostischen Parameter (wie z.B. der sog. „viral load“) wird der Behandlungserfolg der Patienten erfaßt.

Beispiel 2

30 Patienten werden mit einer Tagesdosis von Tuvirumab und einer Tagesdosis von Lamivudin behandelt. Die beiden Präparate werden jeweils am gleichen Tag verabreicht.

Durch Bestimmung geeigneter diagnostischen Parameter wird der Behandlungserfolg der Patienten erfaßt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat umfassend einen humanen monoklonalen Antikörper zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und eine virostatisch wirksame Substanz.
5
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der humane monoklonale Antikörper gegen das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) gerichtet ist.
10
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der monoklonale Antikörper Tuvirumab ist.
- 15 4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die virostatisch wirksame Substanz IFN α ist.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1- 3, dadurch gekennzeichnet, daß die virostatisch wirksame Substanz ein Nukleosidanalogon ist.
20
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1- 3, dadurch gekennzeichnet, daß die virostatisch wirksame Substanz Lamivudin ist.
7. Verfahren zur Herstellung eines Kombinationspräparates nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß man humane monoklonale Antikörper zur Behandlung der chronischen Hepatitis B in Form einer geeigneten Einzeldarreichungsform und eine virostatisch wirksame Substanz entweder zusammen oder getrennt voneinander mit pharmazeutischen üblichen Träger- oder Hilfsstoffen formuliert und die betreffenden Präparate in Form von Kombina-
25
30 tionspräparaten zur Verfügung stellt.

8. Verwendung eines humanen monoklonalen Antikörpers, der gegen das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) gerichtet ist, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verstärkung der antiviralen Wirkung von virostatisch wirksamen Arzneimitteln.

5

9. Verwendung eines humanen monoklonalen Antikörpers nach Anspruch 9 in Kombination mit IFN α zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Patienten, bei denen die Behandlung mit IFN α alleine nicht anspricht.

10

10. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines humanen monoklonalen Antikörpers und eine virostatisch wirksame Substanz als einheitliche Darreichungsform in einem Behältnis oder als getrennte Darreichungsformen in getrennten Behältnissen.

15

11. Verpackungseinheit nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils der humane monoklonale Antikörper und die virostatisch wirksame Substanz in getrennten Darreichungsformen in Form von Lösungen für Injektions- oder Infusionszwecke vorliegen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 98/04627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K39/42 A61K31/70 A61K39/395 //(A61K39/42,38:21),
(A61K39/42,31:70)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 24904 A (TANOX BIOSYSTEMS INC.) 21 September 1995 see page 2, line 6 - page 4, line 4; claims 1-7; example III	10, 11
Y	---	1-11
Y	WO 89 08461 A (CENTOCOR, INC.) 21 September 1989 see page 2, line 4 - page 5, line 7 see example 1 see claims 10-13, 19, 20, 26, 27 see page 5, line 16 - page 8, line 14	1-11
Y	US 4 734 279 A (STEPHAN ET AL.) 29 March 1988 see column 1, line 1 - column 2, line 19 see column 3, last paragraph - column 4, line 4	1-11

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 1998

Date of mailing of the international search report

14/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller-Thomalla, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/04627

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARADA K ET AL: "HUMAN-HUMAN HYBRIDOMAS SECRETING HEPATITIS B VIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODIES" BIO/TECHNOLOGY, vol. 7, no. 4, April 1989, pages 374-377, XP000007777 see abstract see page 374, column 2, paragraph 2 - page 376, column 2, paragraph 1 ---	1-11
Y	WO 94 11495 A (OSTBERG ET AL.) 26 May 1994 see abstract see page 5, line 1 - page 6, paragraph 1 see examples 2,5 see claims 1-11 ---	1-11
Y	EHRlich P H ET AL: "CHARACTERIZATION OF HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES DIRECTED AGAINST HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN" HUMAN ANTIBODIES AND HYBRIDOMAS, vol. 3, no. 1, 1 January 1992, pages 2-7, XP000573890 see page 2, column 1, paragraph 2 - page 6, column 1, paragraph 2 ---	1-11
A	FINTER ET AL.: "The Use of Interferon-alpha in virus infections" DRUGS, vol. 42, no. 5, 1991, pages 749-765, XP002042208 see page 758, column 1, paragraph 2 - page 761, column 1, paragraph 3 -----	4,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04627

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9524904	A	21-09-1995	AU 2119695 A	03-10-1995
WO 8908461	A	21-09-1989	NONE	
US 4734279	A	29-03-1988	DE 3426903 A	23-01-1986
			EP 0168830 A	22-01-1986
			JP 1874199 C	26-09-1994
			JP 61037739 A	22-02-1986
WO 9411495	A	26-05-1994	CA 2147600 A	26-05-1994
			CZ 9501164 A	15-05-1996
			HU 72546 A	28-05-1996
			AU 684455 B	18-12-1997
			AU 3177593 A	08-06-1996
			EP 0672120 A	20-09-1995
			FI 952171 A	05-07-1996
			NO 951768 A	19-06-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04627

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K39/42 A61K31/70 A61K39/395 //(A61K39/42,38:21),
(A61K39/42,31:70)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 24904 A (TANOX BIOSYSTEMS INC.) 21. September 1995 siehe Seite 2, Zeile 6 - Seite 4, Zeile 4; Ansprüche 1-7; Beispiel III	10,11
Y	---	1-11
Y	WO 89 08461 A (CENTOCOR, INC.) 21. September 1989 siehe Seite 2, Zeile 4 - Seite 5, Zeile 7 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 10-13,19,20,26,27 siehe Seite 5, Zeile 16 - Seite 8, Zeile 14 ---	1-11

	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller-Thomalla, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04627

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 734 279 A (STEPHAN ET AL.) 29. März 1988 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 19 siehe Spalte 3, letzter Absatz - Spalte 4, Zeile 4 ---	1-11
Y	HARADA K ET AL: "HUMAN-HUMAN HYBRIDOMAS SECRETING HEPATITIS B VIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODIES" BIO/TECHNOLOGY, Bd. 7, Nr. 4, April 1989, Seiten 374-377, XP000007777 siehe Zusammenfassung siehe Seite 374, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 376, Spalte 2, Absatz 1 ---	1-11
Y	WO 94 11495 A (OSTBERG ET AL.) 26. Mai 1994 siehe Zusammenfassung siehe Seite 5, Zeile 1 - Seite 6, Absatz 1 siehe Beispiele 2,5 siehe Ansprüche 1-11 ---	1-11
Y	EHRlich P H ET AL: "CHARACTERIZATION OF HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES DIRECTED AGAINST HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN" HUMAN ANTIBODIES AND HYBRIDOMAS, Bd. 3, Nr. 1, 1. Januar 1992, Seiten 2-7, XP000573890 siehe Seite 2, Spalte 1, Absatz 2 - Seite 6, Spalte 1, Absatz 2 ---	1-11
A	FINTER ET AL.: "The Use of Interferon-alpha in virus infections" DRUGS, Bd. 42, Nr. 5, 1991, Seiten 749-765, XP002042208 siehe Seite 758, Spalte 1, Absatz 2 - Seite 761, Spalte 1, Absatz 3 -----	4,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9524904 A	21-09-1995	AU 2119695 A	03-10-1995
WO 8908461 A	21-09-1989	KEINE	
US 4734279 A	29-03-1988	DE 3426903 A	23-01-1986
		EP 0168830 A	22-01-1986
		JP 1874199 C	26-09-1994
		JP 61037739 A	22-02-1986
WO 9411495 A	26-05-1994	CA 2147600 A	26-05-1994
		CZ 9501164 A	15-05-1996
		HU 72546 A	28-05-1996
		AU 684455 B	18-12-1997
		AU 3177593 A	08-06-1996
		EP 0672120 A	20-09-1995
		FI 952171 A	05-07-1996
		NO 951768 A	19-06-1995